



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

**OPERE ERKEN EVRE MEME KANSERİNDE
ADJUVAN CAF-DOSETAKSEL VE CEF-DOSETAKSEL
TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Uz.Dr. Ali Murat TATLI

Antalya, 2012



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

**OPERE ERKEN EVRE MEME KANSERİNDE
ADJUVAN CAF-DOSETAKSEL VE CEF-DOSETAKSEL
TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Uz.Dr. Ali Murat TATLI

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Hasan Şenol COŞKUN

“Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir”

Antalya, 2012

TEŐEKKÖR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı yan dal uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her zaman büyük desteklerini gördüğüm hocalarıma, özellikle de tez çalışmalarımnda değerli fikirleriyle bana yol gösteren tez danışmanım Prof.Dr. Hasan Şenol COŞKUN olmak üzere, Prof.Dr. Burhan SAVAŞ, Prof.Dr. Mustafa ÖZDOĞAN ve Prof.Dr. Hakan BOZCUK'a

Üç yıllık çalışma sürem boyunca her türlü desteği veren başta tezimde yardımcı olan çalışma hemşiremiz Selin TESTEMEL olmak üzere Tıbbi Onkoloji Bilim Dalının tüm çalışanlarına,

Özellikle birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım uzman doktor arkadaşlarıma ve

Bu üç yıl boyunca her gün bana koşulsuz destek veren eşim Lutfiye TATLI ve aileme gönülden teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji	3
2.2. Meme Kanseri İle İlişkili Risk Faktörleri	3
2.3. Meme Kanseri Histopatolojik Sınıflama	3
2.4. Moleküler ve immunhistokimyasal Sınıflama	5
2.5. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler	5
2.5.1. Aksiller lenf nodu tutulum	6
2.5.2. Tümör boyutu	7
2.5.3. Tümör grade	7
2.5.4. Lenfovasküler invazyon	7
2.5.5. Östrojen ve progesteron reseptörleri (hormonal reseptörler)	8
2.5.6. HER-2	8
2.5.7. Proliferasyon indeksi	9
2.5.8. Histolojik alt grup	9
2.5.9. Yaş	9
2.6. Meme Kanseri Evreleme	10
2.7. Erken Evre Meme Kanserinde Tedavi	13
2.7.1. Cerrahi tedavi	13
2.7.2. Radyoterapi	14
2.7.3. Hormonal tedavi	14
2.7.4. Kemoterapi	14
2.8. Meme Kanserinde Adjuvan Tedavi	15
2.9. Meme Kanseri Risk Gruplaması	16
2.10. Güncel Adjuvan Kemoterapi Uygulamaları	16

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	18
3.1. Hastaların Seçimi	18
3.2. Çalışma Dışlama Koşulları	18
3.3. Tedavi	18
3.4. Hastalar	19
3.5. Hastaların Moleküler ve Histopatolojik Özellikleri	19
3.6. Takip	21
3.7. İstatistik	22
4. BULGULAR	23
4.1. Hasta Özellikleri	23
4.2. Tedavi Özellikleri	23
4.3. Toksisite	26
4.4. Nüks Özellikleri	26
4.5. Sağkalım	28
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	30
6. ÖZET	35
7. ABSTRACT	36
8. KAYNAKLAR	37

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AC	Doksorubisin, Siklofosfamid
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASCO	American Society of Clinical Onkology
BCIRG	Breast Cancer International Research Group
BRCA-1	Breast Cancer-1
BRCA-2	Breast Cancer-2
CMF	Siklofosfamid, 5-Fluorourasil, Metotreksat
D	Dosetaksel
DCIS	Duktal Karsinoma İn Situ
EBCTCG	the Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group
ECOG	the Eastern Cooperative Oncology Group
FAC	5-Flourourasil, Doksorubisin, Siklofosfamid
FEC	5-Flourourasil, Epirubisin, Siklofosfamid
FISH	Fluorescence İn Situ Hybridization
GEICAM	the Grupo Espanol para laInvestigacion del Cancer deMama
GSK	Genel Sağkalım
H	Herceptin
HERA	Herceptin Adjuvant
HER-2	Human Epidermal Growth Factor 2
HSK	Hastalıksız Sağkalım
IDC	İnvaziv Duktal Karsinom
ILC	İnvaziv Lobuler Karsinom
LCIS	Lobuler Karsinoma İn Situ
LHRH	Luteinizing Hormone Releasing Hormone
MKC	Meme Koruyucu Cerrahi
MRM	Modifiye Radikal Mastektomi
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ÖR	Östrojen Reseptör
PR	Progesteron Reseptör
TAC	Dosetaksel, Doksorubisin, Siklofosfamid
TNM	Tümör Nod Metastaz

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Hesaplanan hastalıksız sağkalım	29
4.2. Tedavi gruplarına göre hesaplanan hastalıksız sağkalım	29

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Meme kanseri ile ilişkili risk faktörleri	4
2.2. Meme kanseri histopatolojik sınıflama	4
2.3. Moleküler ve immunhistokimyasal sınıflama	5
2.4. Meme kanserinde prognostik faktörler	6
2.5. Meme kanseri AJCC Evreleme Sistemi. Primer tümör (T)	11
2.6. Bölgesel lenf nodülleri (N) klinik sınıflama	11
2.7. Bölgesel lenf nodülleri (N) patolojik sınıflama	12
2.8. Meme kanseri evreleme. Uzak metastaz (M)	13
2.9. “The American Joint Committee on Cancer” 2010. Meme kanseri evre ve prognostik gruplar	13
2.10. St Gailen Konsensüsü risk gruplaması	17
2.11. Güncel adjuvan kemoterapi uygulamaları	17
3.1. Hastaların klinik özellikleri	20
3.2. Hastaların moleküler histopatolojik özellikleri	21
4.1. Tedavi gruplarına göre hasta özellikleri	24
4.2. Tedavi gruplarına göre hastaların patolojik özellikleri	25
4.3. Hastaların aldığı kemoterapi dışı tedaviler	25
4.4. Kemoterapi toksisiteleri	26
4.5. Hastaların nüks özellikleri	27
4.6. Nüks hastaların tanıdaki patolojik özellikleri	27
4.7. Nüks hastaların özellikleri	28
4.8. Hesaplanan hastalıksız sağkalım süreleri	28
5.1. Adjuvan kemoterapi çalışmalarının özetleri	34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri dünyada ve ülkemizde kadınlarda en sık gözlenen malign tümör olup, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Meme kanseri, tüm dünyada kadınlar arasında kanser olgularının yaklaşık %29'undan ve kansere bağlı ölümlerinin %14'ünden sorumludur (1).

Erken evre meme kanseri cerrahi tedavi ile kür sağlanabilen bir kanserdir. Metastatik hastalıkta kür mümkün olmamaktadır. Cerrahi sonrası, lenf nodu negatif hastalarda %10-30 oranında, lenf nodu pozitif hastalarda ise %35-90 oranında nüks riski olabileceği saptanmıştır (2). Nüks riski yüksek olan hastalarda mikrometastatik hastalığı yok etmek için adjuvan kemoterapiler geliştirilmiştir. Hormon duyarlı meme kanseri hastalarında hormonal tedavi diğer etkili bir sistemik tedavi seçeneğidir. Radyoterapi de özellikle lokal kontrolün artırılması için uygulanan etkili bir diğer tedavi yöntemidir.

Adjuvan tedavide son yıllarda önemi gittikçe artan prediktif ve prognostik faktörler yol gösterici olmaktadır. Prediktif faktörler tedaviye yanıt ile ilişkili faktörler olup, en yaygın olarak kabul görenler; endokrin tedaviye yanıtı belirleyen hormon reseptörleri ve HER2 ekspresyonudur. Hormon reseptörü ve HER2 ekspresyonu aynı zamanda prognostik öneme de sahiptir. Tedaviden bağımsız olarak hastalık relapsı hakkında fikir veren faktörler ise prognostik faktörler olup, bunlar arasında lenf nodu tutulumu, tümör çapı, histolojik derece ve yaş en temel faktörleri oluşturmaktadır (3).

Yüksek risk grubunda yer alan, özellikle lenf nodu pozitif hastalarda 1960'lı yılların sonlarında yapılan adjuvan kemoterapi çalışmaları ve Bonadonnanın çıkıran açan Siklofosfamid, 5-Fluorourasil ve Metotreksat (CMF) çalışması ile meme kanserinin sistemik tedavisi değişmiştir. Klasik CMF tedavilerinin etkinliğinin gösterilmesini takiben yıllar içinde antrasiklinlerin tedavide yerleşmesi, 1990'larda taksanların adjuvan tedaviye girmesi izlemiştir. Son yıllarda ise biyolojik hedef tedaviler adjuvan tedavide yer almaya başlamış bunun sonucunda tedavi süresi ve maliyeti artmıştır. Tüm bu çalışmalar sonucunda meme kanseri ölüm oranı azalmaya başlamıştır.

Meme kanserinde çok sayıda kemoterapi ilacı ve bunların kombinasyonu yaygın olarak kabul görmektedir. Siklofosfamid ve Fluorourasil bugün için kombinasyonların değişmez parçası iken taksanlardan Dosetaksel ve Paklitaksel; antrasiklinlerden Doksorubisin ve Epirubisin yaygın olarak kullanılmış ama birbirleriyle eşdeğer olup olmadığı sorusu cevaplanmamıştır. Kombinasyonların sırası da yine cevaplanması zor bir soru olarak durmaktadır.

Bizim çalışmamızda, kliniğimizce takipli olan meme kanserli hastalarda adjuvan tedavide kullandığımız 3 kür FAC sonrası 3 kür Dosetaksel rejiminin, 3 kür FEC sonrası 3 kür Dosetaksel tedavi rejimine eşdeğerliğinin olup olmadığını karşılaştırmak için retrospektif verilerin değerlendirilmesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Kadınlarda meme kanseri önemli bir halk sağlığı ve sosyal bir problemdir. Son yıllarda hastalığın klinik seyir ve biyolojik yapısının belirlenmesi yanında tedavideki büyük gelişmelere rağmen, meme kanseri önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Amerikan Ulusal Kanseri Enstitüsü'nün hesaplarına göre Amerika Birleşik Devletleri'nde halen 2 milyondan fazla meme kanserli hasta yaşamaktadır. Kadınlar için yaşam boyu meme kanserine yakalanma riski yaklaşık 1/8'dir. Bu risk güçlü aile hikâyesi olanlarda ve "Breast Cancer" BRCA-1 ya da BRCA-2 gen mutasyonu taşıyanlarda daha yüksektir (4). Meme kanseri Türk kadınlarında da en sık gözlenen kanser olup, kansere bağlı ölümlerin en sık sebebidir. Sağlık Bakanlığı Kanseri Savaş Daire Başkanlığı tarafından 2004 ile 2006 yılları arasında yapılan 8 merkezli Türkiye kanser insidansı çalışma sonuçlarına göre meme kanseri insidansı 33,7/100.000 olarak saptanmıştır (5). Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Kuzey Avrupa ülkelerinde meme kanseri sıklığı en yüksektir. Bu durum, beslenme alışkanlıkları ile birlikte endüstrileşmiş modern yaşamda kadınların mensturasyonun daha erken yaşta başlaması, daha ileri doğum yaşı, oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi, menapoz yaşının gecikmesi, uzamış yaşam beklentisi gibi değişikliklerin etkisinde kalmasına bağlanmaktadır (4).

2.2. Meme Kanseri İle İlişkili Risk Faktörleri

Meme kanserinin gelişimi multifaktöriyel olup, en belirgin risk faktörleri hormonal riski artıran faktörler ve genetik geçişli sendromlardır (Tablo 2.1).

2.3. Meme Kanseri Histopatolojik Sınıflama

Karsinomlar meme malignitelerinin büyük bölümünü meydana getirirler. Sarkomlar ise oldukça nadir görülen meme tümörleridir. Karsinomlar duktus ve lobül epitelinin köken alırlar. Histolojik olarak meme karsinomları in-situ ve invazif karsinomlar olmak üzere iki büyük grupta sınıflandırılırlar. Non-invazif

meme kanserleri terim olarak epiteldeki malign dönüşümün bazal membranı aşmadığı ve henüz metastaz yapma yeteneği olmayan meme kanserlerini tanımlamak amacıyla kullanılır. İnvazif kanserler ise bazal membranı aşarak stroma invazyonu oluşturmuş tümörlerdir. İnvazif tümörlerin vasküler yapılara ulaşarak metastaz yapma olasılığı vardır (Tablo 2.2).

Tablo 2.1. Meme kanseri ile ilişkili risk faktörleri.

Meme kanseri ile ilişkili risk faktörleri
Yaş
Cinsiyet
Meme hastalığı öyküsü
Kanser öyküsü
Radyasyon
Alkol
Endokrin faktörler
Aile öyküsü
Genetik etkenler

Tablo 2.2. Meme kanseri histopatolojik sınıflama (6).

Meme kanseri histopatolojik sınıflama
İn situ karsinom
İn situ duktal karsinom
İn situ lobüler karsinom
İnvazif karsinom
İnvazif duktal karsinom
İnvazif lobüler karsinom
Tubuler karsinom
İnvazif kribriform karsinom
Medüller karsinom
İnvazif papiller karsinom
İnvazif mikropapiller karsinom
Müsinöz karsinom
Apokrin karsinom
Sekretuar (juvenil) karsinom
Adenoid kistik karsinom
Metaplastik karsinom
Nöroendokrin karsinom
Enflamatuar karsinom

2.4. Moleküler ve İmmunhistokimyasal Sınıflama

Günümüzde meme kanseri moleküler olarak 5 gruba ayrılmaktadır. Bunlar:

- 1- Luminal A (ÖR+ ve/veya PR+, HER2-)
- 2- Luminal B (ÖR+ ve/veya PR+, HER2+)
- 3- HER2+
- 4- Normal meme-like
- 5- Basallike/bazal/bazaloid (ÖR-PR-HER2-)

olarak sınıflandırılmaktadır. İmmunhistokimyasal çalışmalarda bu sınıflama 4 kategoride incelenmektedir.

Tablo 2.3. Moleküler ve immunhistokimyasal sınıflama (7,8).

İsim	Karakteristik özellikleri
1- Luminal	ÖR+ ve/veya PR+, HER2 -
2- Luminal B	ÖR+ ve/veya PR+,HER2 +;
3- HER2+;	
4- Basal-like/bazal/bazaloid	ÖR-PR-HER2-, CK5/6 ve/veya EGFR pozitifliği
5- Null tip veya sınıflandırılmayanlar	

Yapılan çalışmalarda bu grupların prognozunun farklı olduğu gösterilmiştir. Bazaloid ve HER2+ grubun en kısa hastalıksız ve genel sağkalıma sahip olduğu, luminal özellik taşıyan tümörlerin ise daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmiştir.

2.5. Meme Kanseri Prognostik Faktörler

Hastalıksız sağkalım (HSK) ve genel sağkalım (GSK) ile ilişkili her türlü parametre prognostik faktör olarak adlandırılır. Prognostik faktörler bir tümörün doğal seyrini önceden belirlemek amacıyla kullanılır. Meme kanseri, adjuvan tedavinin öneminin en net olarak ortaya konduğu tümörlerden birisidir. Tüm hastalara aynı tedavinin uygulanması söz konusu olamayacağından, tedavinin bireyselleştirilmesi gündeme gelmektedir. Bu aşamada hastalığın seyrini ve prognozunu tahmin etmede kullanılacak belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüzde kullanılan prognostik faktörlerin bir kısmı hasta bağımlı iken, bir

kısmı sadece tümörün biyolojik davranış karakteri ile ilgilidir. Meme kanserinde bu amaçla kullanılan hastaya bağımlı standart prognostik faktörler hastanın yaşı, menapoz durumu ve ırk iken, tümöre bağlı faktörler ise aksiller lenf nodu tutulumu ve sayısı, histolojik alt tip, tümör büyüklüğü, nükleer ve histolojik grade, ÖR (östrojen reseptör) ve PR (progesteron reseptör) durumunu içermektedir.

Tablo 2.4. Meme kanserinde prognostik faktörler.

Meme kanserinde prognostik faktörler	
Tümöre bağlı özellikler	
	Aksiller lenf nodu tutulum
	Tümör boyutu
	Tümör gradı
	Lenfovasküler invazyon
	Östrojen ve progesteron reseptörleri
	HER-2
	Proliferasyon indeksi
	Histolojik alt grup
Hastaya ait özellikler	
	Yaş

2.5.1. Aksiller lenf nodu

Bütün bu belirteçler arasında kuşkusuz en önemli prognostik faktör aksiller metastaz varlığıdır. Aksilla metastazı saptanan olgular, kendi aralarında tutulan lenf nodu sayısı bakımından prognostik farklılık gösterir ve bu sayı gerek hastalıklı sağkalım gerekse toplam sağkalım süreleri ile oldukça yakın korelasyon göstermektedir. Klinik olarak tespit edilebilen meme kanserli hastaların %50'sinde aksiller nod tutulumu saptanır. Aksiller lenf nodlarında metastatik tutulum, primer meme kanserli hastalarda bilinen en güçlü prognostik faktördür. Birçok klinik çalışmada hastalar nod (-), 1, 3 nod (+) ve > 4 nod (+) olarak gruplanmakla birlikte, tutulan nod sayısı ile klinik seyir arasında doğrudan ilişki olduğu belirlenmiştir. Aksilla negatif olgularda 10 yıllık sağkalım ihtimali %65-83 arasında değişirken, bu oran 1-3 pozitif lenf nodu varlığında %38-54'e, 4 pozitif lenf nodu varlığında ise %13-26'lara gerilemektedir (9).

2.5.2. Tümör boyutu

Nod negatif hastalık alt grubunda en güçlü ve tutarlı prognoz belirleyici tümör büyüklüğüdür. Tümör çapı ve sağkalım arasında ters bir ilişki vardır (10). Tümör çapı, tutulan aksiller lenf nodu sayısı ile korelasyon göstermekle birlikte bağımsız olarak da önemli prognostik faktördür (11).

2.5.3. Tümör grade

Tümörün histolojik gradı, prognostik markır olarak kullanılan diğer bir belirteçtir. Bugün için sıklıkla kullanılan gradlama sistemleri Scarff-Bloom-Richardson, Fisher ve Nottingham histolojik evreleme sistemleri olup, Nottingham sistemi tavsiye edilen sınıflama sistemidir. Gradlama sisteminde tümörler farklılaşma özelliklerine göre 3 gruba ayrılırlar:

Grad 1 : İyi differansiye tümörler,

Grad 2 : Orta derecede differansiasyon gösteren tümörler,

Grad 3 : Kötü differansiye tümörler.

Grad 1 tümörler en iyi prognoza sahip tümörler olup, bazı serilerde 2 cm'nin altında ve grad 1 olan tümörlerde nüks oranının sadece %2 civarında olduğu bildirilmektedir. İyi differansiye tümörlerde 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları %97'ler civarındayken, aynı süre kötü differansiye tümörlerde %78'lere gerilemektedir (12,13).

2.5.4. Lenfovasküler invazyon

Primer meme tümörünün etrafındaki lenfatiklerin, kan damarlarının ve perinöral dokunun invazyonunun prognostik önemi büyüktür. Meme tümörlerinin üçte birinde lenfatik invazyon mevcuttur. Lenfatik invazyon kötü bir prognostik faktördür. Birçok çalışmada lenfatik invazyon, lenf nodu pozitifliğini arttırıcı bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (14). Kan damarı invazyonu, 4 veya daha fazla lenf nodu tutulanlarda veya lenfatik invazyon olanlarda daha sık görülür. Perinöral invazyon da çoğunlukla lenfatik invazyonla birlikte bulunur (15).

Lenfovasküler invazyon varlığı, gerek hastalıksız sağkalımı gerekse toplam sağkalımı olumsuz yönde etkilemektedir. Ayrıca vasküler invazyon varlığı, aksilla metastaz durumu, tümör boyutu, histolojik grad ve tümör tipi ile yakın ilişki göstermektedir (16,17).

2.5.5. Östrojen ve progesteron reseptörleri (Hormonal reseptörler)

Östrojen ve progesteron reseptörleri hücre içinde yer alan steroidal yapıda proteinlerdir ve meme kanserinde hem prognostik, hem de prediktif değeri olan belirteçlerdir. Östrojen reseptörleri hücre sitoplazmasında yer alırlar ve hormon etkisi ile uyarılarak bazı proteinlerin sentezine yol açarlar. Tümör dokusunda progesteron reseptörlerinin bulunması fonksiyonel östrojen reseptörlerinin varlığına işaret eder. Bugün için her iki reseptör statusuna immünohistokimyasal olarak bakılmaktadır. Gen ekspresyon patternleri incelendiğinde gerek östrojen pozitif gerekse negatif tümörlerin de kendi içerisinde prognostik farklılıklar gösterdiği bilinmektedir (18). Primer meme kanserlerinin ortalama %55-65'i, meme kanseri metastazlarının ise yaklaşık %45-55'i östrojen reseptörü ihtiva ederken, primer ve metastatik meme kanserlerinin yaklaşık %45- 60'ı progesteron reseptörüne sahiptir. Reseptör pozitifliğine yaşlı hastalarda genç hastalara göre daha sıklıkla rastlanılmaktadır. Hormon reseptörlerinin meme kanserinde prognostik rolünü araştıran çalışmalar çok çeşitlidir. Bugün için kabul edilen, reseptör negatif meme kanserlerinin özellikle tedavi sonrası ilk 5-10 yıl arası süreçte reseptör pozitif hastalara göre prognozu daha kötüdür (19).

2.5.6. HER2

HER2, tirozin kinaz aktivitesi gösteren epidermal büyüme faktörü reseptörüne benzer bir protein üreten bir onkogen olup, invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %20'sinde bu onkogenin artmış üretimi saptanmıştır. HER2, 17. kromozomda lokalizedir ve hücre proliferasyon ve farklılaşma kaskadının çeşitli basamaklarında rol oynamaktadır. Meme kanserlerinde HER2 sunumunun artmış oranda tesbiti gerek prediktif gerekse prognostik önem taşımaktadır. İmmünohistokimyasal olarak 3+ özellikte veya fluorescence in situ hybridization (FISH) yöntemiyle artmış gen kopyasının saptanması adjuvan ve metastatik aşamada trastuzumab, lapatinib, antrasiklin temelli kemoterapiler, endokrin tedaviye rezistans gibi çeşitli tedavi yaklaşımlarına yanıtı tahmin etmede oldukça faydalıdır. Diğer yandan, yapılan çalışmalar göstermiştir ki meme kanserleri arasında prognozu en kötü olan gruplardan birisi HER2 sunumunun fazla olduğu gruptur (20, 21).

2.5.7. Proliferasyon indeksi

Mitotik indeks, Timidin isaretleme indeksi, akım sitometrisi ile S faz fraksiyon ölçümü, Ki-67, proliferen hücre nükleer antijeni gibi ölçümlerin prognostik önemi vardır (22).

2.5.8. Histolojik alt grup

Tümörün biyolojik davranışını tahmin etmede yol göstericilerimiz arasında yer alır. En sık olarak gözlenen meme kanserleri invaziv duktal ve invaziv lobüler kanserlerdir. Meme kanserinde histopatolojik alt gruplar prognostik öneme göre üç grupta toplanabilir:

İyi prognostik grup: müsinöz, tübüler, papiller, sekretuar.

Orta derecede iyi prognostik grup: medüller, invaziv, lobüler

Kötü prognostik grup: infiltratif duktal, atipik medüller, metaplastik, taşlı yüzük hücreli, inflamatuvar.

Özellikle nod negatif hastalarda invaziv duktal veya lobüler karsinomaya göre daha az rastlanılan müsinöz, medüller ve tübüler karsinoma gibi tümörlerde daha iyi klinik seyir gözlenmektedir. Yaklaşık 45.000 meme kanserli hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, tübüler ve müsinöz karsinomaların sıklıkla daha yaşlı bireylerde gözleendiği, daha az sıklıkla aksilla metastazı yaptıkları, S faz fraksiyonun daha düşük olduğu, cerbB2 ekspresyonu göstermedikleri ve toplumdaki yaş denk bireylerle karşılaştırıldıklarında 5 yıllık toplam sağkalım sürelerinin benzer oldukları saptanmıştır (23).

2.5.9. Yaş

Genç hastalarda tümör, daha kötü prognoza sahiptir. Genç hastalarda meme kanserinin klinik davranışını değerlendiren Nixon ve arkadaşlarının çalışmasında evre 1 ve evre 2 meme kanserli yaklaşık 1400 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş ve 35 yaşın altındaki hastalarda daha yaşlılara göre gerek lokal nüks oranı gerekse uzak metastaz oranı daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada genç hastalarda tümörün yüksek greyd, lenfatik invazyon, nekroz gibi diğer kötü prognostik faktörlerle birlikteliği gözlenmiştir (24). Albain ve arkadaşlarının bir

analizinde yine 35 yaş altı hastalarda meme kanserinin kötü prognoz gösterdiği; ayrıca bu hastalarda daha sık nodal tutulum, artmış tümör boyutu ve daha sık steroid hormon negatifliği gözleendiği bildirilmiştir (25).

2.6. Meme Kanseri Evreleme

Günümüzde kullanılan evreleme sistemi tümör büyüklüğü (T), lenf nodu metastazı varlığı (N) ve uzak metastaz varlığına (M) dayalı olarak sınıflama yapan TNM evreleme sistemidir. Bu evreleme sistemi ilk kez 1959’da “Union Internationale Contre Cancer” ve ardından “American Joint Committee for Cancer Staging and End-Results Reporting”ın hazırladığı sınıflamaya dayanmaktadır. Zaman içerisinde güncel bilgiler ışığında değışikliklere uğramıştır.

Meme kanserinin doğru evrelendirilmesi, doktorun tedaviyi yönlendirmesi ve tedavi seçeneklerinin etkinliklerini değerlendirmesi açısından son derece önemlidir. Ayrıca güvenilir bir evrelendirme sisteminin kullanılması hastaların prognozunun ve tedavilerin etkinliklerinin farklı kurum ve ülkeler arasında karşılaştırılabilmesine de yardımcı olmaktadır. “American Joint Committee for Cancer Staging and End- Results Reporting”ın 1959 yılında başlattığı ve yeni bilgiler ışığında belirli aralıklarla güncellenen evrelendirme sistemi bu konuda en önemli kaynak sayılmakta ve yaygın olarak kullanılmaktadır.

Tablo 2.5. Meme kanseri AJCC Evreleme Sistemi.

Klinik	Primer Tümör (T)	Patolojik
TX	Primer tümör saptanamamaktadır	TX
T0	Primer tümör yok	T0
Tis	Karsinoma in situ	Tis
Tis(DCIS)	Duktal karsinoma in situ	Tis(DCIS)
Tis(LCIS)	Lobuler karsinoma in situ	Tis(LCIS)
Tis(Paget's)	Meme başının Paget hastalığı	Tis(Paget's)
T1	Tümörün en büyük boyutu 2 cm veya daha az	T1
T1mi	En büyük boyutu 0.1 cm $\geq$ olan mikroinvazyon	T1mi
T1a	En büyük boyutu 0.1 cm < ancak $\leq$ 0.5 cm tümör	T1a
T1b	En büyük boyutu 0.5 cm < ancak $\leq$ 1 cm tümör	T1b
T1c	En büyük boyutu 1 cm < ancak $\leq$ 2 cm tümör	T1c
T2	En büyük boyutu 2 cm < ancak $\leq$ 5 cm tümör	T2
T3	En büyük boyutu 5 cm'den büyük olan tümör	T3
T4	Herhangi bir boyutta ancak (a) göğüs duvarına ve-veya (b) cilde direkt yayılım (ülserasyon yada cilt nodülü)	T4
T4a	Pektoral kasa ulaşmamış göğüs duvarı yayılımı	T4a
T4b	Meme cildinde ödem veya ülserasyon veya aynı memede satellit deri nodülleri	T4b
T4c	T4a ve T4b birlikte	T4c
T4d	İnflamatuvar karsinom	T4d

Tablo 2.6. Bölgesel lenf nodülleri (N) klinik sınıflama.

Klinik	Bölgesel Lenf Nodülleri (N)
NX	Bölgesel lenf nodları saptanamamaktadır
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral seviye 1- 3 lenf nodlarına metastaz (fikse değil)
N2	Fikse veya gruplaşmış ipsilateral seviye 1-2 aksiller lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı olmadığı durumlarda, klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nodlarında metastaz
N2a	Fikse ipsilateral seviye 1-2 aksiller lenf nodlarında metastaz
N2b	Sadece klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı olmadığında, klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal nodlarda metastaz
N3	Aksiller lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral infraklavikular lenf nodları metastazı veya klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nodları metastazı ile birlikte klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı; veya aksiller ya da internal mammaryal lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın ipsilateral supraklavikular lenf nodlarında metastaz
N3a	İpsilateral infraklavikular lenf nodlarında metastaz
N3b	İpsilateral internal mammaryal lenf nodlarında veya aksiller lenf nodlarında metastaz
N3c	İpsilateral supraklavikular lenf nodlarında metastaz

Tablo 2.7. Bölgesel lenf nodülleri (N) patolojik sınıflama.

Patolojik	Bölgesel Lenf Nodülleri (N)
pNX	Bölgesel lenf nodları saptanamamakta
pN0	Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, izole tümör hücreleri için ek inceleme yok
pN0(i-)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok, immunhistokimya negatif
pN0(i+)	Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, İmmunohistokimyasal yöntemle pozitif <0.2 mm tümör varlığı
pN0(mol-)	Lenf nodu metastazı yok, negatif polimeraz zincir reaksiyonu
pN0(mol+)	Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif polimeraz zincir reaksiyonu
pN1	1–3 arası aksiller lenf nodlarında ve/veya internal mammaryal nodlarda sentinel lenf nodu diseksiyonu ile saptanan mikroskopik hastalıkla birlikte metastaz
pN1mi	Mikrometastaz (0.2 mm'den (ve-veya 200 hücreden fazla) geniş, 2.0 mm'den geniş değil)
pN1a	1–3 adet aksiller lenf nodunda metastaz (en az birinde 2.0 mm'den fazla)
pN1b	İnternal mammaryal nodlarda mikroskopik metastaz yada klinik negatif hastada sentinel lenf nodunda makroskopik metastaz
pN1c	1–3 adet aksiller lenf nodunda ve internal mammaryal lenf nodlarda mikroskopik metastaz yada klinik negatif hastada sentinel lenf nodunda makroskopik metastaz
pN2	4–9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodu metastazı olmadığında internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak belirgin metastaz
pN2a	4–9 aksiller lenf nodunda metastaz (2.0 mm'den büyük en az bir tümör odağı)
pN2b	Aksiller lenf nodu metastazı yok iken, internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak belirgin metastaz
pN3	10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya infraklavikular lenf nodlarında veya bir ya da daha fazla aksiller lenf nodu pozitif olduğunda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nodlarında metastaz veya internal mammaryal lenf nodlarda klinik olarak negatif mikroskopik metastaz ile birlikte 3'ten daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz veya ipsilateral supraklavikular lenf nodlarında metastaz
pN3a	10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz (2.0 mm'den büyük en az bir tümör odağı) veya infraklavikular lenf nodlarına metastaz
pN3b	Bir veya daha fazla pozitif aksiller lenf nodu varlığında ipsilateral internal mammaryal lenf nodu metastazı veya 3'den daha fazla aksiller lenf nodunda ve internal mammaryal lenf nodlarında mikro metastaz veya klinik olarak belirgin olmayan fakat sentinel lenf nodu diseksiyonuyla saptanan makroskopik metastaz
pN3c	İpsilateral supraklavikular lenf nodlarında metastaz

Tablo 2.8. Meme kanseri evreleme. Uzak metastaz (M).

M0	Klinik ve radyolojik olarak uzak metastaz bulunamıyor
cM0(i+)	Klinik ve radyolojik olarak metastaz saptanmayan hastada, metastaza ait bulgu ve semptom olmaksızın 0.2 mm den daha az hücre depozitlerinin moleküler veya mikroskopik olarak periferik kan, kemik iliği yada bölgesel olmayan nodal tutulumlardan tesbit edilmesi
M1	Klinik ve radyolojik olarak tesbit edilmiş uzak metastaz ve-veya histopatolojik olarak kanıtlanmış 0.2 mm’ den büyük metastaz

Tablo 2.9. Meme kanseri evre ve prognostik gruplar.

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1	N0	M0
Evre 1B	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Evre 2A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre 2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre 3B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre 3C	Herhangi T	N3	M0
Evre 4	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.7. Erken Evre Meme Kanseri Tedavi

2.7.1. Cerrahi tedavi

Meme kanserinin erken evrelerde küratif tedavisi cerrahi rezeksiyondur. Günümüzde meme kanserinin cerrahi tedavisinde kullanılan yaklaşımların sayısı, gerek adjuvan tedavinin etkinliğinin artması, gerekse estetik kaygılar ve kol ödemi konusundaki kaygıların ön plana çıkması sonucu artmıştır. Radikal mastektomi eskiye oranla daha az uygulanan bir seçenek olmakla birlikte, son dönemde internal mamarian lenf nodlarının, aksillası negatif olan hastalarda evre değişikliğine neden olabilecek olması gibi nedenlerle son dönemde tekrar

gündeme gelmektedir. Nitekim Handley'in çalışmasında aksillası negatif olan hastaların %8'inde internal mamarian lenf nodu metastazı olduğu, bu oranın üst iç kadranda yerleşen tümörlerde %14 olduğu görülmüştür (26). Günümüzde erken evre meme kanserinin cerrahi tedavisinde öncelikle tercih edilen yaklaşımlar modifiye radikal mastektomi ve meme koruyucu ameliyatlardır. Yapılan çalışmalarda bu iki yöntem arasında sağkalım açısından bir fark olmadığı bulunmakla birlikte, meme koruyucu ameliyat yapılanlarda lokal rekürens olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (27).

2.7.2. Radyoterapi

Meme kanserinde radyoterapinin hem lokal kontrolü arttırdığı, hem de genel sağkalımı uzattığı bildirilmektedir. Hem meme koruyucu hem de lokal ileri tümörlere multidisipliner yaklaşımda önemli bir yeri vardır. Meme koruyucu cerrahi yapılmış tüm hastalarda postoperatif meme ışınlaması yapılması standart bir uygulamadır (28).

2.7.3. Hormonal tedavi

Hormonal reseptör pozitifliği saptanan hastalarda %60-70 cevap elde edilebilen tedavi yöntemidir. Adjuvan, neoadjuvan ve palyatif tedavide kullanılmaktadır. Tamoksifen, GnRH analogları, aromataz inhibitörleri en sık kullanılan ajanlardır. Postmenapozal kadınlarda Aromataz İnhibitörü kullanımı, premenapozal hastalarda ise tamoksifen ve GnRH analogları kullanımı endokrin yanıtı hastalarda günümüzde önerilen tedavi yaklaşımlarıdır (29).

2.7.4. Kemoterapi

Meme kanserinde farklı evrelerde farklı amaçlar için kullanılmaktadır. Adjuvan olarak kullanıldığında sağkalımı anlamlı olarak artırdığı bulunmuştur. Nüks riskini %25, ölüm riskini %15 azalttığı bildirilmektedir. 1970'lerin ortalarından itibaren kullanılmaya başlanan Siklofosamid, Metotreksat ve Fluorourasilden oluşan CMF rejimi, günümüzde antrasiklinli rejimlerin CMF'e üstünlüğünün gösterilmesiyle yerini antrasiklin içeren kombinasyonlara bırakmaya başlamıştır (30).

Lokal ileri meme kanserinde neoadjuvan olarak uygulanan KT rejimleriyle iyi yanıt elde etmek ve cerrahi uygulanabilirlik oranını artırmak mümkün olmaktadır. Taksanların kullanıma girmesiyle lokal ileri ve inflamatuvar meme kanserinde daha iyi sonuçlar elde edilmektedir (31).

Metastatik evrede palyatif amaçla KT, çeşitli kombinasyonlarla kullanılmaktadır. HER-2 pozitif hastalarda 2005 yılından beri kullanıma giren trastuzumabın tek başına veya kemoterapiye eklenmesi etkili bulunmuştur.

2.8. Meme Kanserinde Adjuvan Tedavi

Meme kanserinde son yıllarda yapılan moleküler ve immunohistokimyasal çalışmalarla alt grupların belirlenmesi, farklı prediktif ve prognostik markırların saptanmaya başlanması bireysel tedaviyi gündeme getirmektedir. Tedavi kararını vermeden önce hastanın ve tümörün özellikleri detaylı olarak incelenmelidir.

Adjuvan kemoterapide amaç, klinik ve radyolojik olarak saptanamayan mikroskobik hastalığı yok etmektir. Son yıllarda meme kanseri mortalitesindeki azalmada adjuvan tedavilerin gelişimine de bağlıdır. Erken evre meme kanserinde %50 ile %95 arasında 5 yıllık sağ kalım sağlanabilmektedir. Özellikle hormon reseptör negatif meme kanserli hastalar adjuvan kemoterapiden daha fazla fayda görmektedir. 50 yaş altı hormon reseptör negatif meme kanserli hastalarda 5 yılda yineleme oranında %13, hormon reseptör pozitiflerde ise %8 oranında mutlak azalma bildirilmiştir. 50 yaşın üzerindeki hormon reseptör negatif meme kanserli hastalarda 5 yılda yineleme oranında %10, hormon reseptör pozitiflerde ise %5 oranında mutlak azalma bildirilmiştir. Adjuvan kemoterapiden elde edilen fayda lenf nodu durumundan da etkilenmektedir. Lenf nodu pozitif meme kanserli hastalar adjuvan kemoterapiden daha fazla fayda görmektedir (30). HER2 durumu da kemoterapi etkinliğinde rol oynamaktadır. HER2 pozitif hastalarda antrasiklin temelli adjuvan tedaviler Siklofosfamid / Metotreksat / Flourourasil rejiminden daha etkili iken HER2 negatiflerde benzer etkinlik gözlenmiştir (32).

Taksanların (Doksetaksel ve Paklitaksel) antrasiklin temelli tedavilere eş zamanlı veya ardışık olarak eklenmesi de 5 yıllık yineleme oranında %4–7 oranlarında mutlak azalma sağlamıştır (33). HER2 pozitif meme kanserli hastalarda IgG1 yapısında HER2'ye karşı humanize bir monoklonal antikor olan trastuzumabın adjuvan tedaviye girmesiyle ek olarak yineleme oranlarında %4 mutlak azalma sağlanmıştır (34).

Günümüzde adjuvan tedavi uygulamalarında iki önemli grubun önerileri rehber olarak kullanılmaktadır. Uluslararası Konsensus Paneli (St Gailen Konsensüsü) tümör ve hasta özelliklerine göre risk gruplarını belirlemiş ve orta-yüksek riskli gruplara adjuvan tedavi önermektedir (35). National Comprehensive Cancer Network (NCCN) farklı olarak aksiller lenf nodu tutulumu olan veya 1 cm'den büyük tümörü olan her hastaya adjuvan kemoterapi önermektedir. Yine, prognozu daha iyi olan tubular ve kolloid tip meme kanserli hastalara 3 cm'ye kadar aksiller lenf nodu tutulumu yoksa kemoterapi önermemektedir (36).

2.9. Meme Kanseri Risk Gruplaması

Tablo 2.10'da St Gailen Konsensüsü Risk Gruplaması olarak düşük risk, orta dereceli risk ve yüksek risk grupları olarak belirtilmiştir.

2.10. Güncel Adjuvan Kemoterapi Uygulamaları

Günümüzde adjuvan kemoterapi için risk sınıfı ve prediktif faktörlere bağlı olarak kullanılabilecek çok sayıda kemoterapi ve hormonal tedavi seçeneği vardır. Tablo 2.11'de sık kullanılan kemoterapi rejimleri özetlenmiştir.

Tablo 2.10. St Gailen Konsensüsü risk gruplaması.

Düşük Risk
Nod negatif ve aşağıdaki parametrelerin hepsi pT ≤2 cm Grade 1 Yaygın peritümoral vasküler invazyonun olmaması ÖR ve/veya PR ekspresyonu HER2/neu negatifliği Yaş ≥35
Orta Dereceli Risk
Nod negatif ve aşağıdaki özelliklerin en az birinin pozitifliği pT >2 cm veya Grade 2-3 veya Yaygın peritümoral vasküler invazyonun olması ÖR ve PR negatifliği HER2/neu pozitifliği Yaş <35 1-3 Nod pozitif ve ÖR ve/veya PR pozitifliği HER2/neu negatifliği
Yüksek Risk
1-3 Nod pozitif ve ÖR ve PR negatif HER2/neu pozitifliği >4 Nod pozitif

Tablo 2.11. Güncel adjuvan kemoterapi uygulamaları.

Kemoterapi Rejimi	Uygulama Dozları	Uygulama Süresi
CMF	Siklofosfamid 500mg/m ² Metotreksat 50 mg/m ² 5-Flourourasil 500mg/m ²	21 günlük aralarla 6 kür
AC	Doksorubisin 60 mg/m ² Siklofosfamid 600 mg/m ²	21 günlük aralarla 4 kür
FAC	5-Flourourasil 500 mg/m ² Doksorubisin 50 mg/m ² Siklofosfamid 500 mg/m ²	21 günlük aralarla 6 kür
FEC	5-Flourourasil 500 mg/m ² Epirubisin 100 mg/m ² Siklofosfamid 500 mg/m ²	21 günlük aralarla 6 kür
TAC	Dosetaksel 75 mg/m ² Doksorubisin 50 mg/m ² Siklofosfamid 500 mg/m ²	21 günlük aralarla 6 kür
AC+ T	4 kür AC takiben 4 kür Paklitaksel 80 mg/m ² /hafta x 3 4 kür Dosetaksel 100 mg/m ²	21 günlük aralarla 4 kür AC 4 kür taksan
AC+ T+ H	4 kür AC + 4 kür T takiben Herceptin (trastuzumab) 2 mg/kg/hafta ya da 6mg/kg/3 hafta	4 kür AC 4 kür taksan ve 52 hafta trastuzumab
FEC+ T	5-Flourourasil 500 mg/m ² Epirubisin 100 mg/m ² Siklofosfamid 500 mg/m ² 3 kür Dosetaksel 100 mg/m ²	21 günlük aralarla 3 kür FEC sonrasında 3 kür taksan

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, 2006-2012 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı polikliniklerinde meme kanseri tanısıyla takip edilen hastalarda yapıldı.

3.1. Hastaların Seçimi

Çalışmaya bu hastalardan adjuvan tedavi olarak 3 kür CAF sonrası 3 kür Dosetaksel ve 3 kür CEF sonrası 3 kür Dosetaksel kemoterapisi alanlar dahil edildi. Hastaların yaşı, menapoz durumu, aile hikayesi, operasyon tarihi, operasyon şekli, adjuvan kemoterapi, adjuvan radyoterapi, adjuvan hormonal tedavi, son kontrol ve son durum bilgilerine poliklinik hasta dosya kayıtlarından ulaşılmıştır. Tümörün histolojik tipi, çapı, gradı, hormon reseptör durumu, HER-2 durumu, Ki 67 oranı, lenfovasküler invazyon durumu, aksiller lenf nodu tutulumu bilgileri patoloji raporlarından elde edildi. Evreleme için The American Joint Committee on Cancer 2007 sistemi kullanıldı. Çalışma, Helsinki Deklerasyonu kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı.

3.2. Çalışma Dışlama Koşulları

Neoadjuvan tedavi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Erkek meme kanserli hastalar değerlendirme dışı bırakıldı.

3.3. Tedavi

Hastalar tedavi grubu olarak CAF-Dosetaksel ve CEF-Dosetaksel olarak değerlendirildi. CAF-Dosetaksel tedavi grubunda 21 günde bir olmak üzere 3 kür CAF (Siklofosfamid 500 mg/m², Doksorubisin 50 mg/m², Flourourasil 500 mg/m²) sonra 3 kür Dosetaksel 100 mg/m² kemoterapi rejimi uygulanmıştır. CEF-Dosetaksel tedavi grubunda ise 21 günde 1 olmak üzere 3 kür CEF (Siklofosfamid 500 mg/m², Epirubisin 100 mg/m², Flourourasil 500 mg/m²) sonrası 3 kür Dosetaksel 100 mg/m² şeklinde kemoterapi rejimi uygulanmıştır. Meme koruyucu cerrahi uygulanan ve lenf nodu pozitif yüksek risk gruplu hastalara adjuvan

radyoterapi uygulanmıştır. HER2 pozitif hasta grubunda ise adjuvan Trastuzumab tedavisi ilk kür 8 mg/kg yükleme dozu sonrası 6 mg/kg idame dozu olarak 21 günde bir 1 kür olmak üzere 1 yıllık süreye tamamlanmıştır. Hormonal pozitifliği olan hastalarda ise adjuvan kemoterapi sonrası premenopozal hasta grubunda Tamoksifen, postmenopozal hasta grubunda ise Tamoksifen ve aromataz inhibitörleri kullanılmıştır.

3.4. Hastalar

Hastaların 57 tanesi meme koruyucu cerrahi, 152 hasta ise modifiye radikal mastektomi yöntemiyle cerrahi operasyon sonrası adjuvan tedavi amacıyla müracaat etti. Değerlendirilen 209 hastanın ortalama yaşı 48.8 ve sınırlar 24 ile 73 yaş arasındaydı. Hastaların 108'i (%51.7) premenopozal, 101'i (%48.3) postmenopozaldı. Onbir hasta 35 (%4.9) yaş altındaydı. Lenf nodu pozitif hasta sayısı ise 177 (%84.7) idi. Bu hastaların 123 (%69.5) tanesi 1-3 lenf nodu, 38 (%21.5) tanesi 4-9 lenf nodu ve kalan 16 (%9) hastanın ise 10 ve üzeri lenf nodu pozitifliği vardı. Tablo 3.1'de hastaların klinik özellikleri ayrıntılı olarak özetlenmiştir.

3.5. Hastaların Moleküler ve Histopatolojik Özellikleri

Hormonal pozitifliği olan hasta sayısı 165 (%78.9) kişilik bir gruptu. Bu hastaların 126 tanesinde hormonal pozitiflik oranları daha yüksek ve ER, PR her iki grup birden pozitifliği mevcuttu. Tümör grade 18 hastada 1 iken, 127 hastada grade 2 ve kalan 63 hastada grade 3'dü. Bir hastanın patoloji raporunda tümör grade belirtilmemişti. Çalışmaya dahil edilen toplam 209 hastadan 101'inde HER2 pozitifliği mevcuttu. Vasküler invazyon 47 hastada, lenfatik invazyon 79 hastada, perinöral invazyon 26 hastada gözlemlendi. Tüm hasta grubunun patoloji raporunda sadece 64 hastada Ki67 değeri mevcuttu. Hastalarımızın 39'unun Ki67 değeri 14'ün üzerindeydi (Tablo 3.2).

Tablo 3.1. Hastaların klinik özellikleri.

	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Hastaların sayısı	209	
Yaş (ortalama ve aralık)	48.8 (24-73)	
35 yaş altı	11	4.9
Premenapoz / Postmenapoz	108/101	51.7/48.3
IDC/ILC ve diğer	175/34	83.7/16.3
Cerrahi MKC/MRM	57/152	27.3/72.7
T evre		
T1	62	29.6
T2	131	62.7
T3	14	6.7
T4	2	1
Lenf Nodu		
Negatif	32	15.3
Pozitif	177	84.7
1-3	123	69.5
4-9	38	21.5
> 10	16	9
Evre		
Evre 1	9	4.3
1A	9	100
1B	0	0
Evre 2	139	66.5
2A	66	47.5
2B	73	52.5
Evre 3	61	29.2
3A	43	70.5
3B	2	3.3
3C	16	26.2

Tablo 3.2. Hastaların moleküler ve histopatolojik özellikleri.

Endokrin durum		
Östrojen/Progesteron		
ÖR+/PR+	126	60.3
ÖR+/PR-	31	14.8
ÖR-/PR+	8	3.8
ÖR-/PR-	44	21.1
Grade		
Bilinmeyen	1	0.5
1	18	8.6
2	127	60.8
3	63	30.1
HER2 Durumu		
HER2 negatif	108	51.7
HER2 pozitif	101	48.3
Vasküler İnvazyon		
Negatif	162	77.5
Pozitif	47	22.5
Lenfatik İnvazyon		
Negatif	130	62.2
Pozitif	79	37.8
Perinöral İnvazyon		
Negatif	183	87.6
Pozitif	26	12.4
Ki-67		
Bilinmeyen	145	69.4
≤14	25	12
>14	39	18.6

Adjuvan tedavisi tamamlanan ve takip sürecindeki hastaların, hastalığa bağlı nüks durumu, nüks yeri, hastalıksız sağkalım süreleri ve genel sağkalım süreleri dosya kayıtlarından elde edilmiştir. Son kontrol tarihleri 3 aydan önce olan hastalar telefonla aranarak son durum bilgilerine ulaşılmıştır. Çalışmanın sonunda hastaların hastalıksız sağ kalımları hesaplandı. Epirubisinli ve Doksurubisinli gruplar ve bunların alt grupları arasında hastalıksız sağ kalım farkı olup olmadığına bakıldı.

3.6. Takip

Erken evre meme kanserli hastaların adjuvan kemoterapileri tamamlandıktan sonra takipleri, ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir ve 5 yılını tamamlamış hastalarda yıllık kontrollerle yapılmıştır. Hastaların rutin kontrollerinde 3 ayda bir anamnez, fizik muayene ve varsa şikâyetlerine yönelik tetkikler istenerek takip edilmişlerdi. Yıllık kontrollerde rutin mamografi ve kadın doğum muayenesi

uygulanmıştı. Nüks, metastaz taramasına yönelik tetkikler hasta şıkayet ve bulgularına yönelik olarak ve hekim tercihi olarak değerlendirme yapılmıştır.

3.7. İstatistik

Grupların genel olarak tanımlayıcı istatistikleri kullanıldı. Gruplar arası yaş ortalaması t test ile karşılaştırıldı. Hasta gruplarının karşılaştırılmasında sayısal olmayan değerlendirmelerin karşılaştırılmasında ki kare kullanıldı. Hastalıksız sağkalım tahmininde Kaplan Meier analizi kullanıldı. P değeri 0.05 altında olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Tıbbi Onkoloji Poliklinik arşivinde kayıtlı dosyalardan taranan 1470 hastadan, adjuvan tedavide CAF-Dosetaksel ve CEF-Dosetaksel kemoterapisi alan 209 hasta dahil edildi. Hastaların 158'i (%75.6) CAF-Dosetaksel, 51'i (%24.4) ise CEF-Dosetaksel kemoterapisi alan gruptaydı.

4.1. Hasta Özellikleri

209 hastanın CAF-Docetaksel veya CEF-Docetaksel grubuna dağılımında yaş evre ve prognostik faktörler açısından fark yoktu. CEF-D grubunda premenapozal hasta oranı CAF-D grubuna göre yüksekti. Bu dağılım farkı istatistikî anlamlılığa sahip değildi. Endokrin reseptör negatifliği CEF-D grubunda %23.5 CAF-D grubunda ise %13.7 olarak bulundu ($p=0.08$) (Tablo 4.1, Tablo 4.2).

4.2. Tedavi Özellikleri

CEF-D grubunda meme koruyucu cerrahi olma oranı CAF-D grubuna göre %37.3'e karşı %24.1 olarak daha yüksekti ($p=0.08$) (Tablo 4.1).

Adjuvan kemoterapi sonrası 162 (%77.5) hastada adjuvan hormonal tedavi uygulanmıştır. Menapoz ve östrojen reseptör dağılımındaki farklılıklar hormonal tedaviye de yansımıştı. CAF-D grubunda aromatoz inhibitörü kullanımı, CEF-D grubunda LHRH analogu kullanımı fazlaydı. Bu dağılım istatistiksel fark oluşturmamıştı ($p=0.07$).

Adjuvan radyoterapi 185 (%88.5) hastaya uygulanmıştır. HER2 pozitifliği saptanan 101 hastadan 100 tanesine adjuvan trastuzumab 1 yıl süreyle uygulanmış olup, sadece 1 hastada (CAF-Dosetaksel tedavisi alan grup) kalp yetersizliği gelişmesi nedeniyle adjuvan trastuzumab tedavisi 1 yıla tamamlanamamıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.1. Tedavi gruplarına göre hasta özellikleri.

	CAF-D		CEF-D	
	n (%)	%	n (%)	%
Hastaların sayısı	158		51	
Yaş (ortalama sınırlar)	49.5(26-73)		46.5 (24-71)	
35 yaş altı	6	3.8	5	9.8
Premenapoz / Postmenapoz	77/81	48.7/51.3	31/20	60.8/39.2
IDC/ILC ve diğer	130/28	82.3/17.7	45/6	88.2/11.8
Cerrahi MKC/MRM	38/120	24.1/75.9	19/32	37.3/62.7
T evre				
T1	43	27.2	19	37.3
T2	101	63.9	30	58.8
T3	12	7.6	2	3.9
T4	2	1.3	0	0
Lenf Nodu				
Negatif	28	17.7	4	7.8
Pozitif	130	82.3	47	92.2
1-3	89	68.5	34	72.4
4-9	30	23.1	8	17
> 10	11	8.4	5	10.6
Evre				
Evre 1	6	3.8	3	5.9
1A	6	100	3	100
1B	0	0	0	0
Evre 2	105	66.5	34	66.7
2A	51	48.6	15	44.1
2B	54	51.4	19	55.9
Evre 3	47	29.7	14	27.4
3A	34	72.3	9	64.3
3B	2	4.3	0	0
3C	11	23.4	5	35.7

Tablo 4.2. Tedavi gruplarına göre hastaların patolojik özellikleri.

	CAF-D		CEF-D	
	Hasta Sayısı	%	Hasta Sayısı	%
Hastaların sayısı	158		51	
Endokrin durum				
ÖR+/PR+	89	56.3	37	72.5
ÖR+/PR-	25	15.8	6	11.8
ÖR-/PR+	7	4.4	1	2
ÖR-/PR-	37	23.5	7	13.7
Grade				
Bilinmeyen	1	0.6	0	0
1	16	10.1	2	3.9
2	94	59.5	33	64.7
3	47	29.8	16	31.4
HER2 Durumu				
HER2 negatif	79	50	29	56.9
HER2 pozitif	79	50	22	43.1
Vasküler İnvazyon				
Negatif	123	77.8	39	76.5
Pozitif	35	22.2	12	23.5
Lenfatik İnvazyon				
Negatif	97	61.4	33	64.7
Pozitif	61	38.6	18	35.3
Perinöral İnvazyon				
Negatif	138	87.3	45	88.2
Pozitif	20	12.7	6	11.8
Ki-67				
Bilinmeyen	112	70.9	33	64.7
≤14	19	12	6	11.8
>14	27	17.1	12	23.5

Tablo 4.3. Hastaların aldığı kemoterapi dışı tedaviler.

	CAF-D n (%)	CEF-D n (%)	Toplam n (%)
Hasta sayısı	158 (75.6)	51 (24.4)	209
Hormonal tedavi	121 (76.6)	41 (80.4)	162 (77.5)
Tamoksifen	40 (33.1)	12 (29.3)	52 (32.1)
Tamoksifen + Goserelin	27 (22.3)	17 (41.4)	44 (27.2)
Aromataz inhibitörü	54 (44.6)	12 (29.3)	66 (40.7)
Trastuzumab	79 (50)	22 (43.1)	101 (48.3)
Radyoterapi	138 (87.3)	47 (92.1)	185 (88.5)

Tablo 4.4. Kemoterapi toksisitepleri.

	CAF-D n (%)	CEF-D n (%)	Genel
Hasta sayısı	158	51	209
Nötropeni			
Grade 1-2	14 (9.2)	8 (15.7)	22 (10.5)
Grade 3-4	12 (7.9)	1 (2)	13 (6.2)
Anemi	4 (2.6)	2 (3.9)	6 (2.9)
Kalp yetersizliği	1 (0.7)	0	1 (0.5)
Karaciğer enzim yüksekliği	1 (0.7)	1 (2)	2 (1)
Nöropati			
Grade 1-2	1 (0.7)	0	1 (0.5)
Grade 3	0	0	Yok (0)
Emezis	2 (1.3)	0	2 (1)

4.3. Toksisite

Kemoterapiye bağlı grade 1-2 nötropeni toplam 22 hastada, grade 3-4 nötropeni ise 13 hastada gözlenmiştir. Dikkat çekici olarak febril nötropeni gözlenen 6 hastanın tamamı CAF-Dosetaksel hasta grubunda bulunmaktaydı. Anemi ise CAF grubunda 4 hasta, CEF grubunda ise 2 hasta olarak gözlendi. CAF grubunda 1 hastada kalp yetersizliği trastuzumab tedavi sürecinde iken gözlendi. Her iki grupta gözlenen toplam toksisite oranları kolay yönetilebilir düzeydeydi. Her iki grupta gözlenen toksisite oranları Tablo 4.4’de gösterilmiştir.

4.4. Nüks Özellikleri

Takip süresince 209 hastanın 8’inde (%3.8) nüks saptadı. Nüks en kısa olarak 10. ayda en uzun olarak 54. ayda ortalanca 37. ayda karşılaşıldı. Nükslerin tamamı uzak organ metastazı şeklindeydi, hiç lokal nüks gözlenmedi. Hastaların 6 tanesi premenapozal, 2 tanesi ise postmenapozal idi. Nüks olan hastaların 1 tanesi triple negatif, 4 hastada ise HER-2 pozitifliği mevcuttu. Ki67 proliferasyon indeksi bakılmış olan 3 hastanın tamamının yüksek değerlerde kötü prognostik indekse sahip olduğu gözlendi. Nüks eden hastaların 7 tanesi adjuvan hormonal tedavi altında iken nüks etmişti.

Nüks gözlenen hastaların 7 tanesi (7/158, %4.4) CAF-D, 1 hasta ise (1/51, %2.0) CEF-D grubundadır. CEF-D grubunda nüks eden hasta 54. ayda nüks göstermiştir.

Kemik akciğer karaciğer ve karşı memede de nüks ile gelen 35 yaşındaki bir hastamıza yeniden patolojik değerlendirme yapılmıştır. Hastanın yeni patolojisi ÖR+PR+ ve HER2+ olarak ilk primer patolojisi ile aynı olarak değerlendirilmiştir. Nüks ile ilgili tüm ayrıntılar Tablo 4.5, Tablo 4.6 ve Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların nüks özellikleri.

	CAF-D	CEF-D	Genel
Hasta sayısı	158	51	209
Nüks sayısı	7	1	8
Nüks oranı	%4.4	%2.0	%3.8
Lokal nüks	0	0	0
Uzak metastaz	7	1	8
Tek organ nüksü	4	0	4
Multiple organ nüksü	3	1	4

Tablo 4.6. Nüks hastaların tanıdaki patolojik özellikleri.

No:	KT	Yaş	Evre	Grade	ÖR	PR	Ki67	HER2
1	CAF-D	35	3A	3	+	-	Yok	-
2	CAF-D	31	3A	3	+	-	80	-
3	CAF-D	44	2B	2	-	-	Yok	-
4	CAF-D	35	3A	2	+	+	Yok	3+
5	CEF-D	24	2B	3	+	+	60	3+
6	CAF-D	63	3C	2	+	+	22	-
7	CAF-D	44	1A	2	+	-	Yok	3+
8	CAF-D	63	2A	2	+	+	Yok	3+

Tablo 4.7. Nüks hastaların özellikleri.

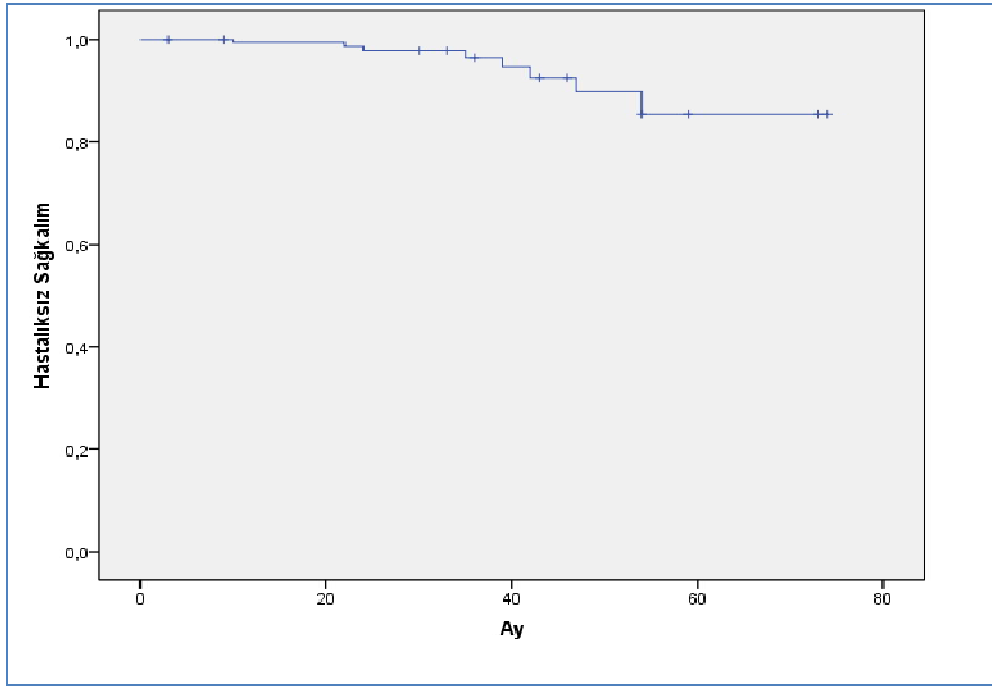
No:	KT	RT	HT	Süre (Ay)	Metastaz Bölgeleri
1	CAF-D	Var	Var	35	Beyin
2	CAF-D	Var	Var	10	Kemik
3	CAF-D	Var	Yok	42	Kemik
4	CAF-D	Var	Var	22	Kemik. Karaciğer
5	CEF-D	Var	Var	54	Kemik, Akciğer, Karaciğer, Meme
6	CAF-D	Var	Var	47	Batın içi Lenf nodu, Over, Periton
7	CAF-D	Yok	Var	24	Kemik, Akciğer, Karaciğer
8	CAF-D	Var	Var	39	Kemik

4.5. Sağkalım

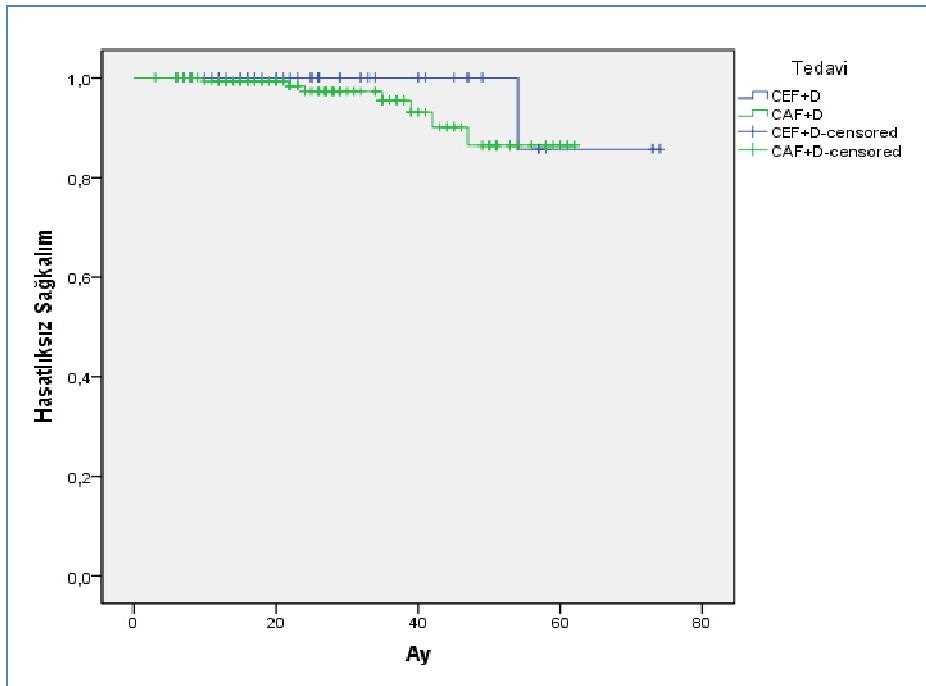
Hiçbir hasta takip süresi içinde ex olmadığı için genel sağkalım için hesaplaması yapılmamıştır. Hastaların ortanca takip süresi 28.4 (sınırlar 6-74) aydır. Tahmini hesaplanan ortalama hastalıksız sağkalım $69.4 \text{ ay} \pm 1.62$ (sınırlar 66.2-72.5) bulunmuştur (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hesaplanan hastalıksız sağkalım süreleri (ay).

	Ortalama	Standart sapma	Sınırlar
CAF-D	58.6	1.22	56.3-61.0
CEF-D	71.1	2.64	66.0-76.3
Genel	69.4	1.62	66.2-72.5



Şekil 4.1. Hesaplanan hastaliksız sağkalım. Kaplan-Meier grafiği.



Şekil 4.2. Tedavi gruplarına göre hesaplanan hastaliksız sağkalım. Kaplan-Meier grafiği.

5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Meme kanseri kadınlar arasında önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Erken tanı konması, cerrahi ve cerrahi dışı tedavilerin doğru planlanması bu morbidite ve mortaliteyi azaltmada son derece önemlidir. Hastalığa bağlı morbidite yanında, tedaviye bağlı kaçınılabılır yan etkilerin de önlenmesi gerekir. Bu planlama ise hastalığın patolojik evrelemesinin doğru yapılmasına dayanmaktadır. Son zamanlarda meme kanseri insidansında bir artış gözlenirken, meme kanserine bağlı ölüm oranlarında ise bir azalma dikkati çekmektedir. Sağkalımdaki bu artışta cerrahi tedavi sonrası uygulanan adjuvan tedavilerin katkısı büyüktür (37).

Yüksek risk gruplu hastalarda özellikle lenf nodu pozitif hastalarda 1960'lı yılların sonlarında yapılan adjuvan kemoterapi çalışmalarından Siklofosfamid, 5-Fluorourasil ve Metotreksatlı (CMF) tedavi ile gözlem grubu karşılaştırılmıştır. Operabl meme kanserli hastalarda yıllık hastalığa bağlı nüks riskinde %24, ölüm riskinde ise %14 azalma olduğu saptanmıştır (38). Daha sonra 1970 ve 1980'li yıllarda yapılan prospektif randomize antrasiklin içeren adjuvan kemoterapi rejimleri değerlendirilmiştir. 5-Fluorourasil, Doksorubicin ve Siklofosfamid (FAC) rejimi ve diğer 5-Fluorourasil, Epirubisin ve Siklofosfamid (FEC) kemoterapi rejimi gibi tüm antrasiklin içeren rejimlerin CMF rejimi ile karşılaştırmaları yapılmıştır. Antrasiklin içeren adjuvan kemoterapi rejimlerinin hastalığın nüks riskinde %11.2 ve ölüm riskinde %16'lık azalma oranı sağladığı gözlenmiştir. EBCTCG'nin (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) 15 yıllık metanalizinde yaygın olarak kullanılan iki antrasiklinden CEF ya da CAF'ın karşılaştırılabilir eş etkinlikte olduğu dikkati çekmiştir (30).

İntergrup 0148 çalışmasında doksorubisinin farklı dozları ve tedaviye paklitaksel ilavesinin fark yapıp yapmadığı araştırılmıştır. Lenf nodu tutulumu mevcut olan opere meme kanserli 3121 hasta değerlendirilmiştir. Siklofosfamid 600 mg/m² ile birlikte 60, 75 ve 90 mg/m² olacak şekilde 3 farklı dozda Doksorubisin tedavilerinin 4 kür uygulanması sonrası hastaların tekrar 2 ayrı grup olarak Paklitaksel 175 mg/m² alan ve almayan gruplar olarak karşılaştırılması yapılmıştır. Çalışma sonucunda Doksorubisinin artan dozlarının 5 yıllık takipte bir

hastaliksız sağkalım farkı oluşturmadığı fakat tedaviye Paklitaksel ilavesinin hastalığa bağlı nüks riskinde %17'lik bir azalma olduğu gözlenmiştir (39).

Meme kanserinin adjuvan tedavisinde taksanlar 1990'dan beri önemli bir fark oluşturmuştur. Her iki taksan da benzer sonuçlara ulaşabilmektedir.

ECOG E1199 çalışmasında lenf nodu pozitif veya yüksek riskli lenf nodu negatif 4950 hasta değerlendirilmiş. Çalışmada iki farklı taksanın Dosetaksel ve Paklitakselin iki farklı kullanım şekli, haftalık ve 3 haftalık kullanımları karşılaştırılmıştır. Tüm hastalara 4 kür Siklofosfamid 600 mg/m² ve Doksorubisin 60 mg/m² şeklinde 4 kür kemoterapi uygulanmış. Daha sonra Dosetaksel haftalık 35 mg/m² ve 3 haftada bir 100 mg/m² olarak, Paklitaksel ise haftalık 80 mg/m² ve 3 haftada bir 175 mg/m² olarak tedaviler tamamlanmış. Dört grup karşılaştırıldığı zaman haftalık Paklitakselin 3 haftalık paklitakselden hastaliksız sağkalım yönünden üstün olduğu, haftalık Dosetaksel ile 3 haftalık dosetaksel kullanımının ise bir fark oluşturmadığı gözlenmiştir (40).

GEICAM (the Grupo Espanol para laInvestigacion del Cancer de Mama) grubu 9906 çalışmasında ise operabl nod pozitif meme kanserli hasta grubunda 6 kür FEC (5-Flourourasil 600 mg/m², Epirubisin 90 mg/m² ve Siklofosfamid 600 mg/m²) kemoterapisine karşılık 4 kür FEC sonrası 8 hafta boyunca haftalık Paklitaksel 100 mg/m² kullanımı karşılaştırılmış. Paklitaksel haftalık eklenen grupta ortalama 66 aylık takip süresi değerlendirmesi sonucu hastalığa bağlı nüks riskinde %23'lük bir ek azalma olduğu saptanmıştır (41).

Breast Cancer International Research Group (BCIRG)-001 tarafından yapılan TAX 316 çalışmasında antrasikline eş zamanlı Dosetaksel ilavesinin katkısı değerlendirilmiştir. Dosetaksel, Doksorubicin, Siklofosfamid (TAC) rejimi ile FAC rejimi karşılaştırıldığında hastalık nüks riskinde %28'lik, ölüm riskinde ise %30'luk bir risk azalması olduğu gözlenmiştir (42). Ancak TAC grubunda kemoterapi toksisitesi olarak grade 3-4 nötropeni oranı anlamlı olarak fazla gözlenmiştir.

BCIRG-005 çalışmasında ise antrasiklin eş zamanlı veya sıralı kullanımı olarak 6 kür TAC rejimi (Dosetaksel 75 mg/m² / Doksorubisin 50 mg/m² / Siklofosfamid 500 mg/m² 3 haftada bir) ile 4 kür AC (Doksorubisin 60 mg/m² / Siklofosfamid 600 mg/m²) takip eden 4 kür Dosetaksel 100 mg/m² rejimi

karşılaştırılmıştır. Çalışma 3298 hastalık lenf nodu pozitif, HER-2 negatif bir grupta yapılmıştır. Dosetakselin antrasiklin eşzamanlı yada sıralı kullanımda hastaliksız sağkalım ve genel sağkalımda bir fark oluşturmadığı, ancak toksisite olarak eşzamanlı kullanan grupta febril nötropenin %17.9 karşılık %8.5 olarak daha fazla gözlemlendiği saptanmıştır (43).

PACS-01 çalışmasında ise 3 kür FEC (5-Flourourasil 500 mg/m², Epirubisin 100 mg/m², Siklofosfamid 500 mg/m²) sonrası 3 kür Dosetaksel 100 mg/m² tedavisine karşılık 6 kür FEC tedavisinin karşılaştırılması yapılmış ve benzer sonuçlar bulunmuştur. Çalışmaya nod pozitif 1999 hasta alınmış ve 996 hasta FEC, 1003 hasta ise FEC – Dosetaksel tedavisi almıştır. Median 60 aylık takip sonucu yapılan değerlendirmede 482 hastada nüks geliştiği saptanmıştır. Bu süreçte 135 hasta FEC grubu, 100 hasta FEC – Dosetaksel olmak üzere toplam 235 hastalık bir ölüm oranı gözlenmiştir. Sonuç olarak tedaviye Dosetaksel ilave edilmesiyle hastalığa bağlı nüks ve ölüm riskinde sırasıyla %18 ve %27'lik ek bir risk azalmasıyla katkı sağladığı gözlenmiştir (44).

PACS-01 çalışmasında kullanılan 3 kür FEC sonrası 3 kür Dosetaksel kemoterapi rejimi kolay yönetilebilir bir stratejidir. Son yıllarda tedaviye eklenen trastuzumab tedavisine kolayca adapte edilebilmektedir.

Çalışmalar antasiklin temelli tedaviye Dosetaksel eklenmesinin etkin olduğunu göstermektedir. Dosetaksel eklenmesi eş zamanlı yapılsa grade 3-4 nötropeni oranı yüksektir. Bu nedenle taksanların antrasiklin eş zamanlı kullanımı yerine sıralı kullanımı daha kolay yönetilebilir görünmektedir.

Adjuvan tedavide sağlam bir yer kazanmış bir diğer ilaç ise HER2 pozitif hastalarda kullanılan trastuzumabdır. Adjuvan bir çalışma olan HERA çalışması sonucu trastuzumab HER2 pozitif hastada tartışılmaz bir konuma gelmiştir. Bu çalışmada hastalar 3 gruba ayrılmış ve 1694 hastalık birinci grup 2 yıl, 1694 hastalık ikinci grup 1 yıl, 1693 hastalık tedavisiz gözlem kolları olarak takip edilmiş. Median 1 yıllık takip sonrası 1 yıllık trastuzumab alan grup ile gözlem grubu karşılaştırıldığı zaman sırasıyla 127 ve 220 hastalık nüks oranları olduğu gözlenmiştir. HER2 pozitif hastada trastuzumab adjuvan tedavinin vazgeçilmez bir standartı olmuştur (34).

Araştırmamızda onkoloji kliniğimize müracaat eden meme kanseri nedeniyle opere olmuş evre I-III hastalardan adjuvan tedavide 3 kür CAF – 3 kür Dosetaksel ve 3 kür CEF - 3 kür Dosetaksel tedavisi alan hastaların değerlendirilmesi yapılmıştır. Hastalardan hormonal reseptör pozitifliği olan hastalarda adjuvan hormonal tedavi, HER2 pozitifliği olan hastalarda ise trastuzumab tedavisi 1 yıla tamamlanmıştır. Çalışmaya kliniğimizce takip edilen 209 hasta alınmıştır.

Çalışmamızdaki hastalarımızın 158 tanesi 3 kür CAF - 3 kür Dosetaksel, 51 tanesi ise 3 kür CEF - 3 kür Dosetaksel kemoterapi rejimi almıştır. Hastaların büyük çoğunluğu 177 (%84.7) tanesi nod pozitif hasta grubundan oluşmaktaydı. Tedavi sürecince gözlenen yan etki ve toksisite düşüktü. İki hastamızda semptomatik anemi, 1 hastamızda kalp yetersizliği adjuvan kemoterapi sonrası devam eden trastuzumab sürecinde gözlemlendi. Özellikle tedaviye bağlı görülen en önemli yan etkilerden olan grade 3-4 nötropeni 13 hastada gözlemlendi. Febril nötropeni saptanan 6 hastamızın tamamının 3 kür CAF - 3 kür Dosetaksel tedavisi alan grupta olması dikkat çekici olarak gözlemlendi. Takip sürecinde 8 hastamızda hastalığa bağlı nüks-metastaz gözlemlenmiştir. Nüks metastatik hastaların 7 tanesi CAF - Dosetaksel kemoterapisi alan grupta, kalan 1 hasta ise CEF - Dosetaksel tedavi sonrası takip edilen grupta saptanmıştır.

Hastalarda olay sayısı çok az olmakla beraber, meme kanseri nüksünün en çok görüldüğü ilk 24 aylık medyan takibin üzerine çıkmıştır. Hesaplanan 5 yıllık hastalıksız yaşam oranı tüm grupta %85.4 olarak bulunmuştur. Hastaların ortalama hastalıksız yaşama süreleri 69.4 ay hesaplanmıştır. Bu hesaplamalar Tablo 5.1’de özetlenen adjuvan çalışma sonuçları ile kıyaslanabilir düzeydedir. Mevcut bulgularda istatistiksel anlamlı olmamakla beraber CEF-D grubuna göre CAF-D grubunda daha yüksek bir nüks oranı ve daha düşük hastalıksız sağkalım için bir eğilim söz konusudur.

Tablo 5.1. Adjuvan kemoterapi çalışmalarının özetleri.

Çalışma	Hasta	Protokol	Takip (ay)	Hastalıksız Sağkalım		Genel Sağkalım	
CALGB ³⁹ 9344-INT 08	3121	AC×4 AC×4→P×4	69	%65 %70	HR = 0.83, <i>P</i> = 0.0023	77% 80%	HR = 0.82, <i>P</i> = 0.0064
ECOG ⁴⁰ E1199	4950	AC×4 P×4 q3w AC×4 P×12 w AC×4 D×4 q3w AC×4 D×12 w	63.8	%76.9 %81.5 %81.2 %77.6	HR = 1.27, <i>P</i> = 0.006 HR = 1.23, <i>P</i> = 0.02 HR = 1.09, <i>P</i> = 0.29	86.5% 89.7% 87.3% 86.2%	HR = 1.32, <i>P</i> = 0.01 HR = 1.13, <i>P</i> = 0.25 HR = 1.02, <i>P</i> = 0.80
GEICAM ⁴¹ 9906	1248	FEC×6 FEC×4 w P×8	66	%72.1 %78.5	HR = 0.74, <i>P</i> = 0.006	87.1% 89.9%	HR = 0.78, <i>P</i> = 0.109
BCIRG-001 ⁴²	1491	FAC×6 TAC×6	55	%68 %75	HR = 0.72, <i>P</i> = 0.001	81% 87%	HR = 0.70, <i>P</i> = 0.008
BCIRG-005 ⁴³	3298	ACD×6 AC×4 D100×4	65	%78.9 %78.6	HR = 1.002, <i>P</i> = 0.98	88.1% 88.9%	HR = 0.91, <i>P</i> = 0.37
PACS 01 ⁴⁴	1999	FEC×6 FEC×3 D×3	60	%73 %78	HR = 0.82, <i>P</i> = 0.012	87% 91%	HR = 0.73, <i>P</i> = 0.017

AC=Doksorubisin, Siklofosfamid; P=Paklitaksel; D=Dosetaksel; FEC=5-Flourourasil, Epirubisin, Siklofosfamid; FAC=5-Flourourasil, Doksorubisin, Siklofosfamid; TAC=Dosetaksel, Doksorubisin, Siklofosfamid; q3w=3 haftada bir; w=haftalık

6. ÖZET

OPERE ERKEN EVRE MEME KANSERİNDE ADJUVAN CAF-DOSETAKSEL VE CEF-DOSETAKSEL TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Erken evre meme kanserinde adjuvan kemoterapi hastalıksız ve genel sağkalımı uzatmaktadır. Antrasiklinler, taksanlar ve biyolojik hedefli ilaçlar adjuvan tedavinin etkinliğini artırmıştır. Antrasiklinler ve taksanların kullanım şeması için çok sayıda seçenek vardır. Bu seçeneklerin nasıl modifiye edilebileceği konusunda yeterli bilgi birikimi yoktur.

Opere erken evre meme kanserinde, adjuvan tedavi olarak CAF- Dosetaksel ve CEF- Dosetaksel alan hastalar karşılaştırıldı. Çalışmada evre I-III 209 hasta değerlendirildi.

Hastaların 158'i CAF-D, 51 hasta ise CEF-D kemoterapisi almıştır. Yaş ortalaması 48.8 (sınırlar 24 ile 73) yıl olan hastaların 108'i (%51.7) premenopozal, 101'i (%48.3) postmenopozaldı. Hastaların büyük çoğunluğu 177'si (%84.7) aksiler lenf nodu pozitif hasta grubundan oluşmaktaydı. Hastalarda %77.5'si oranda adjuvan hormonal tedavi kullanılmıştır. Kemoterapiye bağlı grade 1-2 nötropeni toplam 22 hastada, grade 3-4 nötropeni ise 13 hastada gözlenmiştir. Febril nötropeni gözlenen 6 hastanın hepsi CAF-D hasta grubundaydı. Takip süresince toplam 8 (%3.8) hastada nüks gözlenmiş olup, nüks gözlenen hastaların 7 tanesi (7/158, %4.4) CAF-D, 1 hasta ise (1/51, %2.0) CEF-D grubundadır.

Hastalarda olay sayısı çok az olmakla beraber, 28.4 aylık ortalama takip süresi tamamlanmış olup, meme kanseri nüksünün en çok görüldüğü ilk 24 aylık medyan takibin üzerine çıkmıştır. Mevcut bulgularda istatistiksel anlamlı olmamakla beraber CEF-D grubuna göre CAF-D grubunda daha yüksek bir nüks oranı ve daha düşük hastalıksız sağkalım için bir eğilim söz konusudur.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, adjuvan tedavi.

7. ABSTRACT

COMPARING ADJUVANT CAF - DOCETAXEL AND CEF - DOCETAXEL TREATMENT IN OPERATED EARLY STAGE BREAST CANCER

Adjuvant chemotherapy prolongs disease-free and overall survival in early stage breast cancer. Anthracyclines, taxanes and targeted biological drugs have increased the effectiveness of adjuvant therapy. There are plenty of options for use of anthracyclines and taxanes schema. There is no sufficient knowledge about how these options can be modified.

In Operated early stage breast cancer, as adjuvant therapy compared to patients treated with CAF-Docetaxel and CEF-Docetaxel. The study evaluated 209 patients with stage I-III.

CAF-D of 158 patients, 51 patients received chemotherapy in the CEF-D. The mean age of 48.8 years (range 24 ile73), 108 patients (51.7%) were premenopausal and 101 (48.3%) were postmenopausal. The majority of patients, 177 (84.7%) group consisted of patients with axillary lymph node-positive. Adjuvant hormonal therapy was used in 77.5% of the patients. Grade 1-2 neutropenia due to chemotherapy was observed in 22 patients, while grade 3-4 neutropenia was observed in 13 patients. All of 6 patients, observed febrile neutropenia, were in CAF-D patient group. During follow-up of a total of 8 (3.8%) was observed at recurrence, while 7 patients (7/158, %4.4) with recurrent were in CAF-D, 1 patient (1/51, 2.0%) was in CEF-D group.

Although the number of events in patients with very few, 28.4-month median follow-up period has been completed and it was over the first 24-month median follow-up when breast cancer recurrence is common. The present findings, although not statistically significant compared to CEF-D group, the CAF-D is a recurrence rate higher and there is a tendency to lower disease free survival.

Key words: Breast cancer, adjuvant treatment.

8. KAYNAKLAR

- 1- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2012 CA. Cancer J Clin 2012; 62(1): 10-29.
- 2- Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. Analysis of 716 consecutive patients. Cancer 1978; 41: 1170-8.
- 3- Smith I. Adjuvant treatment for early breast cancer. Ann Oncol 2005; 16: 82-7.
- 4- Hortobagyi GN, Esserman L, Buchholz TA. Neoplasm of the breast. In: Holland JF, Frei E (Eds). Cancer Medicine. 7th ed London: BC Decker Inc 2006; 1584-643.
- 5- Eser S, Yakut C, Özdemir R, Karakiliç H. Cancer incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation. Asian Pac J Cancer Prev 2010; 11(6): 1731-9.
- 6- Devilee P, Tavassoli FA. World Health Organization: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Oxford [Oxfordshire]: Oxford University Press. ISBN 2003; 92-832-2412-4.
- 7- Sorlie T, Tibshirani R, Parker J. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 8418–23.
- 8- Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? J Clin Oncol 2005; 23: 7350–60.
- 9- Fisher B, Bauer M, Wickherman DL. Relation of number positive axillary lymph nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer: an NSABP update. Cancer 1983; 52: 1551-8.
- 10- Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M. Relationship among outcome, stage of disease and histologic grad for 22616 cases of breast cancer. Cancer 1991; 68: 2142-9.
- 11- Seidman JD, Schnaper LA, Aisner SC. Relationship of the size of the invasive component of the primary breast carcinoma to axillary lymph node metastasis. Cancer 1995; 75: 65-71.

- 12- Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 2002; 41(3A): 154-61.
- 13- Lundin J, Lundin M, Holli K, Kataja V, Elomaa L, Pylkkänen L, et al. Omission of histologic grading from clinical decision making may result in overuse of adjuvant therapies in breast cancer: results from a nationwide study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 28-36.
- 14- Fischer ER, Sass R, Fisher B. Pathologic findings from National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6): Relation of local breast recurrence to multicentricity. *Cancer* 1986; 57: 1717-24.
- 15- Mansour EG, Rravdin PM, Dressler L. Prognostic factors in early breast cancer. *Cancer* 1994; 74: 381-400.
- 16- Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'Rourke S, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1994; 24: 41-7.
- 17- Lee AH, Pinder SE, Macmillan RD, Mitchell M, Ellis IO, Elston CW, et al. Prognostic value of lymphovascular invasion in women with lymph node negative invasive breast carcinoma. *Eur J Cancer* 2006; 42: 357-62.
- 18- Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-52.
- 19- Grann VR, Troxel AB, Zoiwalla NJ, Jacobson JS, Hershman D, Neugut AI. Hormone receptor status and survival in a population-based cohort of patients with breast carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 2241-51.
- 20- Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707-12.
- 21- Paik S, Hazan R, Fisher ER, Sass RE, Fisher B, Redmond C, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: prognostic significance of erbB-2 protein overexpression in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8: 103-12.
- 22- Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* 2004; 9(6): 606-16.

- 23- Diab SG, Clark GM, Osborne CK, Libby A, Allred DC, Elledge RM. Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1442-8.
- 24- Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 888-94.
- 25- Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994; 16: 35-42.
- 26- Handley RS. Carcinoma of the breast. *Ann R Coll Surg Engl* 1975; 57: 59-66.
- 27- Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of Breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 333: 1456-61.
- 28- Violet JA, Harmer C. Breast cancer: improving outcome following adjuvant radiotherapy *The British Journal of Radiology* 2004; 77, 811–820 E 2004 The British Institute of Radiology DOI: 10.1259/bjr/44576710
- 29- Cinieri S, Orlando L, Fedele P, Cusmai A, D'Amico M, Rizzo P, et al. Adjuvant strategies in breast cancer: new perspectives, questions and reflections at the end of 2007 *St Gaile*
- 30- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.
- 31- Smith IE, Walsh G, Jones A. High complete remission rates with primary neoadjuvant infusional chemotherapy for large early breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13(2): 424-9.
- 32- Pritchard Ki, Shepherd LE, O'Malley FP, Andrulis IL, Tu D, Bramvvel VH, et al; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. HER2 and responsiveness of Breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006; 354(20): 2103-11.
- 33- De Laurentiis M, Cancellò G, D'Agostino D, Giuliano M, Giordano A,

- Montagna E, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a metaanalysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26(1): 44-53.
- 34- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al: Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1659-72.
 - 35- Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Annals of Oncology* 2009; 20: 1319–29, doi:10.1093/annonc/mdp322 Published online 17 June 2009.
 - 36- National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf
 - 37- Peto R, Boreham J, Clarke M. UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20–69 years. *Lancet* 2000; 355: 1822.
 - 38- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998, 352: 930-42.
 - 39- Craig H, Donald AB, George D, Cirrincione CT, Goldstein LJ. Improved Outcomes From Adding Sequential Paclitaxel but Not From doksorubisin With Node-Positive Primary Breast Cancer *J Clin Oncol* 2003; 21: 976-83. 2003 by American Society of Clinical Oncology.
 - 40- Joseph AS, Molin W, Silvana M, Vicky J, Edith AP, Tom S, et all. Weekly Paclitaxel in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer *N Engl J Med* 2008; 358: 1663-71.
 - 41- Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, Alba E, Calvo L, Ruiz- Borrego M, et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by Paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 805-814.
 - 42- Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2302-13.

- 43- Eiermann W, Pienkowski T, Crown J, Chap L, Pawlicki M, Martin M, et al. on Behalf of the BCIRG005 Investigators BCIRG 005 main efficacy analysis: a phase III randomized trial comparing docetaxel in combination with doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) versus doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC $\rightarrow$ T) in women with Her-2/neu negative axillary lymph node positive early breast cancer. Cancer Research: January 15, 2009; Volume 69, Issue 2, Supplement 1 doi: 10.1158/0008-5472.SABCS-77
- 44- Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D, et al. Sequential adjuvant epirubicin- based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. J Clin Oncol 2006; 24: 5664-71.